

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616-001.4-002-092:615.28

С. Д. Федянин, В. К. Окулич

МОНИТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СТАФИЛОКОККОВ К АНТИБИОТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования – изучить изменения в резистентности стафилококков к антибактериальным лекарственным средствам у пациентов с гнойными ранами.

На базе бактериологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2006–2007 годах и в 2019–2020 годах обследованы бактериологическими методами, соответственно 92 и 99 пациентов с гнойными ранами различных локализаций. Для выполнения работы использованы стандартные методики бактериологии.

В результате проведенных исследований установлено, что за последние 13 лет доля стафилококков в этиологической структуре раневой инфекции достоверно уменьшилась на 13,96 % ($p < 0,05$). Существенных изменений резистентности метициллинчувствительного золотистого стафилококка за период наблюдения не произошло. Отмечается достоверное увеличение резистентности метициллинрезистентного золотистого стафилококка к клиндамицину, офлоксацину, а метициллинрезистентного коагулазонегативного стафилококка – к офлоксацину.

Полученные результаты необходимо учитывать при проведении антибиотикотерапии стафилококковых инфекций у пациентов с гнойными ранами.

Ключевые слова: *гнойная рана, стафилококки, резистентность.*

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота играет существенную роль в формировании воспалительных процессов и осложнений у пациентов хирургического профиля. Данные об этиологической роли представителей микромира значительно расширились за последние 20–30 лет. Гноеродные микроорганизмы не являются единственными, приводящими к развитию инфекционной патологии. Важную роль в развитии инфекционных заболеваний у человека играют простейшие, вирусы и грибы. Начинают лидировать новые представители микрофлоры и вирусы с высокопатогенными свойствами [1–5].

В 21 веке известно около 100000 видов бактерий. Общее количество микробных клеток планеты Земля приближается к 10^{25} . Человеческое тело не существует без микрофлоры. В нем обитает около 10^{15} бактерий. При таком многообразии микробиоты растет ее роль в возникновении воспалительных процессов. Это приводит к

увеличению смертности пациентов в лечебных учреждениях, более длительным срокам их лечения, увеличению расходов на здравоохранение, потерям для экономики государства. Самыми уязвимыми являются пациенты старше 70 лет. На фоне бактериальной инфекции значительно усугубляется течение хронической патологии с частым развитием смертельных исходов [1, 2, 6].

Сегодня отмечается рост темпов эволюционных изменений микробных патогенов, создающих им биологические преимущества. Особенно это касается представителей нормальной микрофлоры человеческого организма – условно-патогенной микробиоты. Большое влияние на этот процесс оказывает деятельность человека. Микрофлора характеризуется большим разнообразием, но только около 100 видов микробиоты играют роль этиологических агентов инфекционных процессов у человека, которые в норме живут на поверхности слизистых оболочек и кожи здорового организма, в полостях (ротовая полость,

пищеварительный тракт, трахея), а также в окружающей среде [6].

Проблема антибиотикорезистентности актуальна и для Республики Беларусь. Увеличение использования фторхинолонов, карбапенемов, цефалоспоринов 3–4 поколений в клинической практике приводит к росту устойчивости к ним клинически значимых микроорганизмов, в частности стафилококков [7].

Для рациональной антимикробной терапии важно изучить этиологическую структуру и резистентность микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания и осложнения. В связи с этим необходимо проводить мониторинг резистентности микрофлоры в различных отделениях и стационарах [1, 2, 4].

Цель настоящего исследования – изучить изменения в резистентности стафилококков к антибактериальным лекарственным средствам у пациентов с гнойными ранами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе бактериологической лаборатории в 2006–2007 годах и в 2019–2020 годах обследованы бактериологическими методами соответственно 92 и 99 пациентов с гнойными ранами различных локализаций. Пациенты проходили стационарное лечение в отделении гнойной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Раневое отделяемое забирали тампоном из ваты. Для транспортировки в бактериологическую лабораторию тампон помещали в стерильную пробирку. Для выделения стафилококков применяли желточно-солевой агар.

Определение видовой принадлежности стафилококков производили в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression «bioMerieux» с использованием тест-систем ID 32 STAPH.

Определение резистентности стафилококков производили в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression «bioMerieux» с использованием тест-систем ATB STAPH и разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ».

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel 2016. Результаты

выражали в процентах (%). Оценку статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производили по критерию Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микрофлора гнойных ран в 1970–2000 гг. и ее устойчивость к антибиотикам

Состав микроорганизмов, вызывающих гнойные и воспалительные процессы, а также осложнения, характеризуется большим разнообразием и наличием микробных ассоциаций. Стафилококк, метициллинрезистентный коагулазонегативный стафилококк (MRCoNS), энтерококк, кишечная палочка, синегнойная палочка и энтеробактер чаще всего вегетируют на поверхности ран без учета облигатных анаэробов. У амбулаторных и госпитализированных пациентов лидирующие позиции могут занимать представители семейства *Enterobacteriaceae* (60,8%). Среди них кишечная палочка встречается примерно в 30,6% случаев, клебсиелла – в 25,7% [8–10].

По мнению Стручкова В. И. и соавт., микрофлора при хронических и острых инфекционных процессах в хирургии имеет выраженный полиморфизм. Так, в 40-е годы прошлого века представители стрептококков высевались примерно в 50% случаев, а стафилококков – примерно в 40% случаев. Палочка синего-зеленого гноя встречалась редко. В клиническую практику внедрялись антибактериальные препараты, поэтому с появлением антибиотикорезистентности изменялся и этиологический состав микроорганизмов. Стали появляться микробные ассоциации. В начале 50-х годов представители стрептококков стали высеваться из ран в значительно меньшем количестве. Начал становиться лидером род *Staphylococcus* и составлять около 70% структуры патогенов. В начале 1970-х годов пациенты, перенесшие стафилококковые инфекции различной локализации, составляли около 75%; инфекции, вызванные кишечной палочкой – 18%; инфекции, вызванные палочкой синего-зеленого гноя – 8% [11].

В конце 1970-х – начале 1980-х годов основная роль в микробном сообществе хирургической инфекции принадлежала грамотрицательной микрофлоре. С конца

1980-х годов представители грамположительной микрофлоры вновь начали выходить на первый план среди микроорганизмов. Неадекватное применение противомикробных препаратов, а иногда и иррациональное, в частности цефалоспоринов третьего поколения, отрицательно влияло на грамотрицательную микрофлору, приводя к выходу на передний план в этиологической структуре возбудителей гнойных процессов стафилококка и стрептококка. Увеличение числа пациентов с тяжелыми хирургическими инфекциями и сепсисом в конце 1990-х годов привело к росту частоты инфекций, вызванных кокками с лекарственной устойчивостью [12].

Микробные инфекции человека настоящего времени, вызванные грампозитивной микрофлорой, продолжают лидировать в стационарах и поликлиниках. Сегодня они вызываются стафилококками, стрептококками, энтерококками. Преобладают золотистый стафилококк и пиогенный стрептококк. На их долю в микробном пейзаже приходится более 50% случаев [13].

Пациенты с сахарным диабетом имеют низкую устойчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям, которые чрезвычайно серьезны и часто смертельны. В микробных ассоциациях, выделяемых из ран, присутствуют золотистый стафилококк (35%), коагулазоотрицательный стафилококк, энтеробактерии. Остеомиелит развивается примерно в 35% случаев. В процессе нахождения в стационаре происходит смена грампозитивной флоры на грамотрицательную. Синегнойная палочка присутствует в посевах в 3,7% случаев и появляется на 4–5 неделе госпитализации [2, 11, 14].

Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам весьма распространена в странах Европы. Резистентные изоляты бактерий распространяются в стационарах и амбулаториях. Это часто приводит к внутригоспитальному инфицированию с развитием тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* в настоящее время характеризуются множественной резистентностью к антибактериальным лекарственным средствам, вплоть до препаратов группы карбапенемов. Достаточно распространенным явлением стала панрезистентность у грамотрицательной флоры. В этих условиях

необходимо усовершенствовать и усилить мероприятия по инфекционному контролю в лечебно-профилактических учреждениях [15–17].

Микробиота лечебно-профилактических учреждений является сложной динамической экологической системой, формирующейся в результате взаимодействия с макроорганизмом, под влиянием селективного давления антибиотиков, антисептиков. Результатом этого процесса является приобретение микроорганизмами новых свойств, рост их патогенности и вирулентности. Кроме того, происходит появление резистентных к антимикробным препаратам экзотических. В разных стационарах микробиота характеризуется различными уровнями антибиотикостойчивости и, порой, существенными отличиями этиологической структуры и резистентности [18].

Оценка резистентности стафилококка к антибиотикам в 2000–2020 гг.

В 2006–2007 годах у 92 пациентов с раневой инфекцией были выделены 64 (56,64%) изолята семейства стафилококков, которые идентифицированы как *S. aureus* (49 изолятов, 43,36%) и коагулазонегативные стафилококки (15 изолятов, 13,27%). *S. epidermidis* высеян в 3 случаях (2,65%).

В 2019–2020 годах у 99 пациентов с раневой инфекцией были выделены 70 (42,68%) изолятов семейства стафилококков: *S. aureus* (56 изолятов, 34,15%) и эпидермальный стафилококк (14 изолятов, 8,54%).

За последние 13 лет доля стафилококков в этиологической структуре раневой инфекции достоверно уменьшилась на 13,96% ($p < 0,05$).

Динамика резистентности метициллинчувствительного золотистого стафилококка (*MSSA*) представлена в таблице 1.

Существенных изменений резистентности *MSSA* за период наблюдения не произошло. В качестве препарата выбора необходимо рекомендовать назначение цефазолина, а резерва – левофлоксацина.

Отмечается незначительный рост удельного веса метициллинрезистентного золотистого стафилококка (*MRSA*). Так, на его долю в 2007 году приходилось 92% изолятов золотистого стафилококка, а в 2020 году – 94% ($p > 0,05$). Динамика резистентности *MRSA* представлена в таблице 2.

Таблица 1. – Динамика резистентности *MSSA*

Антибиотик	R, %		p
	2007 год	2020 год	
цефазолин	7,14	8,33	> 0,05
амикацин	33,33	13,33	> 0,05
клиндамицин	26,67	46,67	> 0,05
офлоксацин	7,14	14,29	> 0,05
левофлоксацин	–	7,69	
линезолид	–	0	
ванкомицин	0	0	> 0,05

Примечание: – нет данных.

Таблица 2. – Динамика резистентности *MRSA*

Антибиотик	R, %		p
	2007 год	2020 год	
амикацин	69,23	42,86	> 0,05
клиндамицин	46,15	86,67	< 0,05
офлоксацин	6,67	100	< 0,05
левофлоксацин	–	100	
линезолид	–	0	
ванкомицин	0	0	> 0,05
тигеклицин	–	0	

Примечание: – нет данных.

Минимальные подавляющие концентрации МПК₅₀ и МПК₉₀ тигеклицина составили 0,05 мкг/мл.

За время проведения мониторинга отмечается достоверное увеличение резистентности *MRSA* к клиндамицину, офлоксацину. В качестве препарата выбора необходимо рекомендовать гликопептиды

(ванкомицин), а резерва – оксазолидиноны (линезолид) и глицилциклины (тигеклицин).

На долю *MRCoNS* в 2007 году приходилось 42,86% изолятов коагулазонегативных стафилококков, а в 2020 году – 100% (p < 0,05). Динамика резистентности *MRCoNS* представлена в таблице 3.

Таблица 3. – Динамика резистентности *MRCoNS*

Антибиотик	R, %		p
	2007 год	2020 год	
амикацин	53,33	30	> 0,05
клиндамицин	93,33	70	> 0,05
офлоксацин	20	80	< 0,05
левофлоксацин	–	84,62	
линезолид	–	0	
ванкомицин	0	0	> 0,05

Примечание: – нет данных.

За время мониторинга отмечается достоверное увеличение резистентности *MRCoNS* к офлоксацину. В качестве препарата выбора необходимо рекомендовать гликопептиды (ванкомицин), а резерва – оксазолидиноны (линезолид) и глицилциклины (тигеклицин).

На основании данных мониторинга резистентности стафилококков к антимикробным лекарственным средствам разра-

ботан протокол терапии стафилококковых инфекций у пациентов с гнойными ранами (таблица 4).

Наше исследование подтвердило, что в отделениях, где лечатся пациенты с гнойными ранами, должен проводиться мониторинг этиологической структуры и резистентности микроорганизмов. Его результаты должны стать основой для разработки действующих моделей рациональ-

Таблица 4. – Протокол терапии стафилококковых инфекций

Микроорганизм	Антибиотик выбора	Антибиотик резерва
<i>MSSA</i>	цефазолин	левофлоксацин
<i>MRSA</i>	ванкомицин	линезолид, тигециклин
<i>MRCoNS</i>	ванкомицин	линезолид, тигециклин

ного использования антимикробных лекарственных средств с целью ограничения роста бактериальной резистентности [1, 2, 4, 5].

ВЫВОДЫ

1. За 13 лет отмечается уменьшение доли стафилококков в этиологической структуре раневой инфекции на 13,96% ($p < 0,05$).

2. В процессе мониторинга установлено значительное увеличение доли резистентных к фторированным хинолонам изолятов *MRSA* на фоне высокой чувствительности к гликопептидам и оксазолинонам.

3. На основании результатов мониторинга возможно создание клинических рекомендаций для отделений хирургического профиля с учетом динамики резистентности стафилококков к антибактериальным лекарственным средствам.

SUMMARY

S. D. Fedzianin, V. K. Okulich
MONITORING OF STAPHYLOCOCCUS
RESISTANCE TO ANTIBIOTICS
IN PATIENTS WITH PURULENT
WOUNDS

The aim of the research is to study changes in staphylococcus resistance to antibacterial drugs in patients with purulent wounds.

In 2006–2007 and correspondingly in 2019–2020 on the basis of the bacteriological laboratory of health care institution «Vitebsk Regional Clinical Hospital» 92 and 99 patients with purulent wounds of various locations were examined by bacteriological methods. To perform this work standard bacteriological methods were used.

As a result of the studies conducted it was found that over the last 13 years the proportion of staphylococci in etiological structure of the wound infection significantly decreased by 13,96% ($p < 0,05$). There were no significant changes in the resistance of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* during the

period observed. There is significant increase in *MRSA* resistance to clindamycin and ofloxacin, and there is methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* increase in resistance to ofloxacin.

It is necessary consider the results obtained when conducting antibiotic therapy of staphylococcal infections in patients with purulent wounds.

Keywords: purulent wound, staphylococci, resistance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / Б. Р. Гельфанд [и др.]; под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 408 с.

2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации / Б. Р. Гельфанд [и др.]. – Российское о-во хирургов и [др.]. – 2-е перераб. и доп. изд. – Москва: Изд-во МАИ, 2015. – 109 с.

3. Системная энзимотерапия в гнойной хирургии / Н. А. Ефименко [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2005. – № 3. – С. 51–55.

4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / С. В. Яковлев [и др.]. – М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016. – 144 с.

5. Surgical infections: a microbiological study / S. Saini [et al.] // Braz. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 118–125.

6. Покровский, В. И. Человек и микроорганизмы. Здоровье и болезнь / В. И. Покровский // Вестник РАМН. – 2000. – № 11. – С. 3–7.

7. Стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью микроорганизмов [Электронный ресурс] / И. А. Карпов [и др.] // Здравоохранение. – 2017. – № 10. – Режим доступа: <http://www.zdrav.by/kruglyj-stol-strategiya-borby-s-antibiotikorezistentnostyu>

mikroorganizmov/. – Дата доступа: 01.06.2020.

8. Distribution and drug-resistance of 3 500 gram-negative bacteria in Guangzhou / Q. Z. Xiao [et al.] // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 132–138.

9. Resistance of bacteria and antibiotic prescription in Fann University Teaching Hospital, Dakar / A. I. Sow [et al.] // *Dakar Med.* – 2003. – Vol. 48, № 3. – P. 189–193.

10. Spectrum of microbes and antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit, Barbados / S. Hariharan [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 280–287.

11. Стручков, В. И. Хирургические инфекции / В. И. Стручков, В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков. – М., 1991. – 560 с.

12. Илюкевич, Г. В. Современные возможности и перспективы антибактериальной терапии инфекций, вызванных грамположительной флорой / Г. В. Илюкевич // *Рецепт.* – 2001. – № 4. – С. 61–65.

13. Rapp, R. P. Overview of resistant gram-positive pathogens in the surgical patient / R. P. Rapp // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2000. – Vol. 1, № 1. – P. 39–47.

14. Bacteriological and antimicrobial susceptibility profile of soft tissue infections from Northern India / S. Mohanty [et al.] // *Indian J. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 58, №1. – P. 10–15.

15. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period / S. Jasemi [et al.] // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2016. – Vol. 63, № 6. – P. 466–472.

16. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care Unit Setting of India: A Review of Clinical Burden, Patterns of Prevalence, Preventive Measures, and Future Strategies / Y. Mehta [et al.] // *Indian J. Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 55–62.

17. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: A systematic review and meta-analysis / M. Dadashi [et al.] // *J. of Global Antimicrob. Resist.* – 2020. – Vol. 20. – P. 238–247.

18. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto / V. G. Allen [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, № 2. – P. 163–170.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной хирургии
с курсами урологии и детской хирургии,
тел.: +375 29 5118909,
e-mail: fedyanin-1977@mail.ru,
Федянин С. Д.

Поступила 07.07.2020 г.